

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Centre de transfusion sanguine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Docteur Roger Fischer

Directeur de thèse : Docteur Raymond MARTIN-DUPAN
Privat-Doctent Médecin-adjoint au Centre de transfusion

Traitement prophylactique du tétanos avec le sérum antitétanique d'origine humaine

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Sidney GOLDSMITH

de

NEW YORK (U.S.A.)

Thèse N° 2432

GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Centre de transfusion sanguine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Docteur Roger Fischer

Directeur de thèse : Docteur Raymond MARTIN-DUPAN
Privat-Doctent Médecin-adjoint au Centre de transfusion

Traitement prophylactique du tétanos avec le sérum antitétanique d'origine humaine

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Sidney GOLDSMITH

de

NEW YORK (U.S.A.)



Thèse N° 2432

GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Roger Fischer, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :
Eric MARTIN

Thèse N° 2432

C'est dans le Service de Transfusion du Docteur Roger Fischer, Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève, que les vaccinations et les prises de sang ont été pratiquées, au Laboratoire du Plasma. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous exprimons notre très vive reconnaissance au Docteur Raymond Martin-du Pan, Privat Docent à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève, et médecin adjoint au Centre de Transfusion, ainsi qu'au Docteur R.H. Regamey, de l'Institut Sérotherapique et Vaccinal, à Berne, sans lesquels cette thèse n'eut jamais vu le jour.

Nous remercions aussi Mademoiselle Denise Pasquier, laborantine du Docteur Martin-du Pan, qui nous aida à compiler et à mettre en tableau les résultats de nos expériences.

A MON PERE ET A MA MERE.

MAX et ANNIE.

INTRODUCTION

Aujourd'hui comme dans le passé, des sérums dérivés des diverses espèces animales telles que chevaux, moutons et boeufs, sont employés dans le traitement prophylactique du tétanos, en dépit du développement des antibiotiques (pénicilline, érythromycine, terramycine, tétracycline, p. ex.).

Il est vrai que les antibiotiques, en particulier la pénicilline, (13), (20), (46), peuvent exercer une action bactériostatique sur le bacille tétanique (*Clostridium* ou *Plectridium tetani*), par conséquent supprimer ou diminuer l'élaboration par le bacille de la toxine. Cependant à l'opposé de cette action salutaire, les antibiotiques n'exercent aucune action directe sur la toxine même. Par ailleurs, les antibiotiques administrés par voie buccale ou parentérale ne parviennent pas toujours dans le foyer tétanifère, peut-être à cause d'une vascularisation locale déficiente. Et un autre défaut des antibiotiques est de n'être pas bactéricides pour le bacille tétanique qui est capable de pulluler et de produire de la toxine lorsque le taux des antibiotiques dans la circulation sanguine a diminué.

Dans une forte proportion, les sérums antitétaniques qu'on emploie aujourd'hui sont obtenus par hyperimmunisation des chevaux, (moutons et boeufs), par l'injection au cheval de doses croissantes d'anatoxine précipitée à l'alun ou par l'injection tout d'abord d'anatoxine suivie de toxine tétanique elle-même. Les sérums antitoxiques neutralisent la toxine neurotrophique élaborée chez le sujet par le *Pl. tetani*, pour autant que cette toxine n'ait pas encore pénétré dans les cellules nerveuses, auquel cas le sérum antitoxique n'est pas efficace.

Cependant, il y a de sérieux désavantages à l'emploi de sérum antitoxique d'origine équine (bovine ou ovine). Il ne confère qu'une protection de brève durée à l'homme. La protection conférée à l'homme par une dose prophylactique de 1500 U.I. de sérum antitoxique de cheval ne dure que 7-8 jours. Des réactions désagréables accompagnent en outre fréquemment l'introduction d'un sérum étranger dans les tissus humains. Ces réactions sont surtout dues aux protéines étrangères non spécifiques contenues dans le sérum de cheval. Une notable proportion des patients se sensibilisent au sérum de cheval et souffrent fréquemment de maladie sérique lors de l'injection initiale de sérum antitoxique équin ou de réactions anaphylactiques avec les injections suivantes de sérum de cheval. Dans une importante série de cas

auxquels on donna du sérum antitétanique de cheval, des réactions allergiques généralisées survinrent chez 9% des malades qui n'avaient jamais reçu auparavant d'injection de sérum, et chez 24% de ceux qui en avaient déjà reçu (42). On trouvera plus loin une discussion plus complète de la maladie sérique et des réactions anaphylactiques dues au sérum de cheval.

Les fabricants de sérum antitétanique de cheval s'efforcent aujourd'hui de réduire au minimum le développement des manifestations allergiques (maladie sérique et choc anaphylactique) dues à leur sérum, en le purifiant par des moyens physico-chimiques et enzymatiques. L'antitoxine, le seul élément actif du sérum, est associé à la pseudoglobuline (plus exactement à la gamma globuline). Selon le travail de Sandor et coll., (69), l'activité antitoxique du sérum antitétanique n'est pas liée à la présence des euglobulines. Par des méthodes physico-chimiques, les protéines immunologiquement inertes et inutiles (euglobulines et albumine), sont éliminées. Cependant la plupart des auteurs pensent aujourd'hui que le constituant du sérum de cheval surtout responsable de la maladie sérique, est la pseudo-globuline, et que l'euglobuline et l'albumine ne jouent qu'un rôle très minime dans la production de la maladie sérique (39). Pour provoquer la maladie sérique, l'albumine s'est révélé un médiocre antigène, (39). HEYL et JANEWAY (28) estiment que l'albumine bovine cristallisée cause de graves symptômes de maladie sérique seulement lorsqu'elle est injectée par voie intra-veineuse et en très grande quantité.

Aujourd'hui, les chimistes des laboratoires qui produisent du sérum antitoxique équin attaquent la fraction pseudoglobuline. Par l'emploi d'une enzyme (pepsine, trypsine ou papaïne), le chimiste hydrolyse les pseudoglobulines jusqu'à la limite de tolérance des antitoxines qui y sont attachées. Le produit final s'appelle un sérum protéolysé. L'altération profonde des pseudoglobulines a suscité l'espoir trompeur que de cette manière peut-être, on pourrait atténuer les propriétés allergisantes du sérum. Certains auteurs (18), (29), (32), (49), (73), ont enregistré d'assez favorables résultats avec l'emploi du sérum protéolysé, d'autres pas (60). REGANEY et ses collaborateurs estiment que les sérums protéolysés modernes, malgré des modifications partielles des pseudoglobulines, n'ont pas perdu leurs propriétés anaphylactisantes. (60).

Il existe d'autres méthodes que le médecin praticien lui-même emploie pour réduire la fréquence de l'allergie dans la prophylaxie au moyen du sérum de cheval. Une méthode est celle de la désensibilisation (hyposensibilisation), selon la méthode de

BESREDKA (9). Le médecin administre le sérum antitoxique à son malade d'après le principe de l'administration graduelle, lente et de façon interrompue, d'abord par voie sous-cutanée et finalement intra-veineuse, jusqu'à ce que toute la quantité ait été donnée. Ce procédé est laborieux et ne donne pas toujours de bons résultats. C'est une méthode hasardeuse (56), parfois utile pour la prévention du choc anaphylactique, mais inefficace contre la maladie sérique.

Un autre procédé que le médecin emploie pour diminuer les symptômes allergiques du sérum de cheval antitétanique, est la désensibilisation de son client aux conséquences de la réaction antigène-anticorps qui est à l'origine de la maladie sérique et du choc anaphylactique. Ce procédé a été l'objet de beaucoup d'expériences (71). Des vitamines, des hormones, du calcium, des narcotiques, des anesthésiques des terminaisons nerveuses péri et endo vasculaires, ne donnent que des succès mitigés. On emploie aussi les antihistaminiques pour neutraliser l'histamine en excès ou de la substance semblable à l'histamine qui est libérée par la réaction de l'antigène et des anticorps cellulaires, dans la maladie sérique (19), (1). REGAMEY (57) estime que l'histamine n'est pas le seul facteur responsable des manifestations anaphylactiques et que les antihistaminiques sont par conséquent insuffisants. MACKENZIE (39) affirme que le calcium et l'histaminase, une enzyme (2), (64) semblent être utiles pour la prévention de la maladie sérique et du choc anaphylactique. Cette désensibilisation du patient recevant du sérum de cheval antitétanique avec divers médicaments peut exercer une influence favorable en évitant le choc anaphylactique, mais ils ne suppriment pas l'éventualité de la maladie sérique.

En conclusion, on n'a pas pu démontrer que la maladie sérique due à un sérum antitétanique d'origine animale (équin, bovin, ovin, etc.), puisse être prévenue à coup sûr avec aucune des méthodes ou procédés énumérés ci-dessus.

PREMIERE PARTIE
PREPARATION ET STANDARDISATION
DE SERUM ANTITETANIQUE DE CHEVAL

On prépare le sérum antitétanique dans un but prophylactique et thérapeutique, en immunisant des chevaux contre la toxine du *Clostridium* (*Plectridium*) tetani. L'activité du sérum et du produit concentré et purifié est déterminée par son action neutralisante chez le cobaye, lorsque ces produits sont combinés avec de la toxine tétanique standard. On a recommandé de substituer de l'anatoxine à la toxine et RAMON et DESCOMBEY (53), (54), ont démontré sa valeur pendant les premiers stades d'immunisation du cheval.

D'après l'expérience de WADSWORTH et du Département de la Santé de New-York (76), on n'obtient pas de sérum à taux élevé avec de l'anatoxine ou de l'anatoxine précipitée avec du chlorure de calcium ou de sulfate alumino-potassique. La toxine précipitée avec de l'alun, cependant, s'est montrée un antigène efficace (37).

Préparation de sérum antitétanique

Immunisation des chevaux :

On choisit des chevaux relativement jeunes, en bonne santé, âgés de 5 à 7 ans (82) qui ont reçu au moins deux injections immunisantes d'anatoxine tétanique, la deuxième de préférence six mois avant ou plus. On se sert, pour l'immunisation, d'une toxine tétanique contenant 10.000 à 20.000 doses léthales au minimum (DLM) par millilitre.

On fait une première injection sous-cutanée de 20 ml. d'anatoxine tétanique à laquelle on a ajouté une solution à 20% de sulfate alumino-potassique, pour obtenir une concentration de 0,5%, quel que soit l'intervalle écoulé depuis la dose précédente d'anatoxine. Un mois plus tard, on commence à faire des injections de toxine, à trois jours d'intervalle; le nombre de DLM dans les trois premières doses dépendant du taux d'antitoxine du sérum.

Le schéma général pour la première injection et les injections suivantes et les doses figurent dans le tableau I :

TABLEAU I

SCHEMA GENERAL POUR LES INJECTIONS DE TOXINE TETANIQUE (76)

Nombre d' injections	D.L.M.	Volume ml.	Remarques
1	5.000	0.5*	Environ un mois avant la dose initiale de toxine, on fait une injection d'anatoxine tétanique avec du sulfate alumino-potassique.
2	10.000	1.0*	
3	20.000	2.0*	
4	25.000	2.5	On prépare des doses de moins de 20 ml. avec une solution salée.
5	37.000	3.7	
6	50.000	5.0	
7	70.000	7.0	La toxine contient 10.000 D.L.M. par millilitre.
8	100.000	10.0	
Repos d'un mois			A partir de la neuvième injection, on ajoute assez de la solution à 20% de sulfate alumino-potassique à la toxine au moment de l'injection, pour obtenir une concentration finale d'approximativement 0.25 ou 0.5%.
9	5.000	0.5	
10	15.000	1.5	
11	35.000	3.5	
12	55.000	5.5	
13	75.000	7.5	
14	105.000	10.5	Quand le sulfate alumino-potassique est ajouté à partir de la neuvième injection, on fait les injections à 4 jours d'intervalle. (les injections précédentes, tous les 3 jours).
15	135.000	13.5	
16	175.000	17.5	
17	215.000	21.5	
18	265.000	26.5	
19	330.000	33.0	
20	385.000	38.5	
21	450.000	45.0	
22	550.000	55.0	
23	750.000	75.0	

* La dose de la toxine dans les trois premières injections peut varier avec le taux du sérum après l'immunisation préliminaire.

Il est parfois nécessaire de faire quelques modifications à ce schéma. Toutes les injections se font par voie sous-cutanée. Après une dose de 100.000 D.L.M. de toxine, le cheval est mis au repos pendant un mois. Pour la réimmunisation, on ajoute à la toxine, du sulfate alumino-potassique. Après avoir atteint une dose de 75 ml., chaque injection est généralement augmentée de 25 ml. Quand on ajoute le sulfate alumino-potassique à la toxine, la dose maxima est de 200 ml et les injections sont séparées par des intervalles de 4 jours. Entre les saignées, on fait en général 4-5 injections à 4 jours d'intervalle.

Saignée des chevaux :

On fait les saignées du plasma lorsque le sérum atteint 700-800 U.I. par ml. On les fait le septième jour après une dose de toxine et on reprend les injections le lendemain. Quand le taux est tombé au-dessous de 500 U.I., on arrête habituellement l'immunisation. Il est prudent de mettre un cheval qui produit de l'antitoxine active au repos pendant 2 ou 3 mois, à intervalles de 1 à 2 ans.

On obtient le plasma antitoxique par des saignées de la veine jugulaire du cheval.

Traitement du plasma. Concentration et purification :

On poursuit un double but par la concentration et la purification des sérums antitétaniques. Il faut d'abord obtenir des sérums antitétaniques de taux élevés en un volume assez réduit et il faut essayer d'éliminer un certain nombre de protéine hétérogène inactive du sérum, qui sont capables de produire des manifestations allergiques (maladie sérique et choc anaphylactique) chez les sujets à qui on injecte le sérum antitétanique.

Il existe deux méthodes principales pour concentrer et purifier les plasmas et les sérums :

- 1 : Fractionnement au moyen de sulfate d'ammonium.
- 2 : Protéolyses ou digestion enzymatique.
- 1 . Fractionnement au moyen du sulfate d'ammonium

Cette méthode de concentration et de purification est basée sur le fait que l'antitoxine est associée surtout à la pseudoglobuline. L'euglobuline et le fibrinogène du plasma sont précipités en ajoutant du sulfate d'ammonium saturé au plasma à une concentration de 29% et en chauffant le mélange à 60° C, ce qui augmente la précipitation des protéines non-spécifiques. On écarte alors la précipité par filtration, et on précipite la pseudoglobuline et son antitoxine associée, les albumines restant en solution, en augmentant la quantité de solution de sulfate d'ammonium saturée dans le filtrat à 48%. On élimine du précipité l'humidité en excès et un peu de sulfate d'ammonium par pression, et le reste du sulfate d'ammonium par dialyse. On poursuit la purification par précipitation isoélectrique (45) de l'euglobuline résiduelle, après quoi, la pseudoglobuline est reprécipitée avec du sulfate d'ammonium. Ce précipité est pressé et les sels d'ammonium éliminés par dialyse. On ajoute au matériel dialysé du chlorure de sodium jusqu'à concentration de 0.8% et un préservatif (Phénol ou Crésol)

et on adapte la concentration en ions hydriques à celle du sang.

2. Protéolyse ou digestion enzymatique

SANDOR et RICHOU (68), ainsi que MODERN et RUFF (43), (44), ont purifié des sérums de cheval antitétanique et antidiphthérique, en les soumettant à l'action d'une enzyme digestive et parfois à celle de la papaïne. Ils constatèrent que le pouvoir antitoxique des sérums augmentait dans la proportion de 3 à 1. La méthode de digestion papainique a été très employée par l'école française. La digestion par la pepsine est en usage dans l'école américaine.

La méthode de purification et de concentration des plasmas antitoxiques par la digestion pepsique qui va être décrite est basée sur le procédé qu'a décrit POPE (50). Le plasma est dilué avec de l'eau, la réaction ajustée à un pH de 3.8 et soumise à la digestion pepsique. Les globulines thermostables scindées sous l'action de l'enzyme, sont précipitées par chauffage à 58° C, en présence de sulfate d'ammonium. Le précipité est exclu par filtration et la globuline antitoxique dans le filtrat est précipitée par l'addition supplémentaire de sulfate d'ammonium. Le précipité est filtré et, après une brève dialyse qui a pour effet d'éliminer la majeure partie du sulfate d'ammonium, la purification se poursuit au moyen d'un traitement à l'alun, pour éliminer une partie de la protéine non-spécifique. La globuline purifiée est à nouveau précipitée par du sulfate d'ammonium, le précipité filtré, pressé pour éliminer l'humidité en excès et un peu de sulfate d'ammonium, puis dialysé pour éliminer le reste de sulfate d'ammonium. On ajoute alors au matériel dialysé du chlorure de sodium pour atteindre une concentration de 0.8%, et un préservatif (Phénol ou Crésol), et la concentration en ions hydrogène est adaptée à celle du sang.

Un échantillon de 10 ml. est prélevé sur l'ensemble du matériel avant et après la concentration et la purification, pour tester son action.

Filtration :

L'antitoxine de cheval pour usage prophylactique est diluée avant filtration de façon à contenir environ 900 Unités par ml (900 unités américaines de ROSENAU ou 900 U.I.). Le dissolvant est une solution saline à 0.8% contenant 0.3% de crésol. Le sérum antitoxique est alors filtré à travers une bougie de terre de diatomées, pour éliminer tout microorganisme qui peut s'y trouver. Après filtration, des échantillons pour les tests de stérilité et d'activité sont prélevés. S'il est contaminé, le sérum antitoxique équin est refiltré aussi tôt que possible.

Standardisation du sérum antitoxique

L'emploi universel de l'antitoxine tétanique dans un but prophylactique, a nécessité sa standardisation. Diverses méthodes sont en usage dans les différentes parties du monde. La méthode française (d'après E. LEMETAYER) est adaptée à la méthode américaine, sauf que dans la standardisation, les injections sont faites dans les muscles de la cuisse du cobaye, au lieu d'être sous-cutanées (14). Dans la description ci-dessous, on ne considérera que la méthode américaine qui est basée sur le travail de ROSENAU et ANDERSON, dans les laboratoires d'Hygiène des Etats-Unis, à Washington, U.S.A. (65). Une méthode analogue est employée à l'Institut Sérothérapique de Berne.

L'antitoxine tétanique est standardisée en déterminant son action neutralisante envers une toxine tétanique standard, chez le cobaye, par comparaison avec une autre antitoxine de contrôle standard. L'action de l'antitoxine est exprimée en unités par millilitre.

Une unité d'antitoxine (une unité américaine de Rosenau ou une unité internationale 1950, 1 U.I.) est définie comme "10 fois la quantité minima de sérum nécessaire pour sauver la vie d'un cobaye de 350 gr. pour 96 heures, contre la dose test officielle de toxine standard", (65) contre laquelle 1/10 d'unité de l'antitoxine de contrôle protège également. La dose test consiste en 100 doses léthales minima (D.L.M.) d'une toxine précipitée conservée dans des conditions spéciales au Laboratoire d'Hygiène de l'Institut National de la Santé. Une D.L.M. est la plus petite quantité de toxine qui, lorsqu'on l'injecte par voie sous-cutanée, tue un cobaye pesant entre 330 et 380 gr. en 96 heures. (Cette dose léthale minima n'est pas, dans ce cas, la même que la dose léthale minima de BEHRING (5), (6), mesurée non sur une souris de 20 gr., mais sur un cobaye de 350 gr.).

L'unité d'antitoxine décrite est égale à deux Unités internationales (U.A.) telles que les avaient définies l'Organisation de la Santé de la Société des Nations, en 1929, (51), (34).

Depuis 1950, sur la suggestion de l'Organisation Mondiale de la Santé, une unité internationale (U.I.) fut adoptée par tous les pays du monde. Cette unité internationale est égale à l'unité américaine de Rosenau qui est égale à deux unités antitoxiques précédentes (U.A.), telles que elles furent adoptées en 1929 par l'Organisation de la Santé de la Société des Nations. Si nous résumons ces détails, nous avons :

1 U.I. = 1 unité internationale 1950 = 1 unité américaine Rosenau
= 2 U.A. ou unités antitoxiques anciennes (1929).

Pour fixer l'ordre de grandeur de l'U.I., rappelons que l'U.I. de sérum antitétanique est capable de protéger contre la mort, au 4ème jour, environ 350 kgs de cobaye ou 500 kgs. de souris. Pour autant que la réceptivité de l'homme (80 kgs.) soit voisine de celle de la souris et du cobaye, 1 U.I. est à même de neutraliser environ 5 doses mortelles pour l'homme (61).

Dans la standardisation actuelle de l'antitoxine tétanique, comme dans celle de l'antitoxine diphtérique, la dose L+ (limen mortis) de toxine est employée. La dose L+ est cependant, dans ce cas, définie comme la plus petite quantité de toxine tétanique qui neutralise 1/10 unité (U.I. ou unité américaine de Rosenau) d'antitoxine standard, plus une quantité de toxine suffisante à tuer un cobaye de 350 gr. exactement en 4 jours.

Au Laboratoire d'Hygiène de Washington, DC, une toxine et une antitoxine standard, arbitrairement dans leur premier établissement, sont maintenues constantes en les mesurant l'une envers l'autre de temps en temps. En mesurant l'antitoxine, conservée de cette manière, à l'Institut National de la Santé, un mélange de 1/10 d'unité d'antitoxine et de 100 D.L.M. de toxine standard doit contenir juste assez de poison libre pour tuer un cobaye de 350 gr. en 4 jours. En Amérique, au lieu de distribuer la dose L+, le gouvernement envoie maintenant l'antitoxine standard contre laquelle le fabricant de sérum antitétanique équin produit sa propre dose L+.

Pour mesurer un sérum antitoxique inconnu contre cette dose L+ de la toxine, on fait un grand nombre de mélanges, chacun contenant la dose L+ de la toxine avec des quantités variables d'antitoxine. Les solutions doivent toujours être faites avec une solution saline à 0.85% et la quantité totale injectée à un animal doit toujours être portée à 4 cc. au moyen de la solution salée, pour égaliser les conditions de concentration et de pression. Les mélanges sont alors conservés 1 heure à la température de la chambre dans une lumière diffuse. Ensuite, ils sont injectés par voie sous-cutanée à une série de cobayes pesant de 300 à 400 gr. L'exemple d'un test est emprunté à l'article de Rosenau et Anderson (65), et est présenté sous forme de tableau dans le tableau II.

TABLEAU II

Nombre de cobayes	poids des cobayes (gms)	Injection ss.-cut. d'un mélange de		Résultat
		toxine (test ou dose Lt) gms.	antitoxine cc.	
1.....	360	0.0006	0.0010	mort en 52 heures
2.....	350	.0006	.0015	mort en 97 heures
3.....	350	.0006	.0020	symptômes de tétanos
4.....	360	.0006	.0025	légers symptômes
5.....	350	.0006	.0030	pas de symptômes

Dans cette série, le cobaye, recevant 0.0015 cc. d'antitoxine, mourut en environ 4 jours (97 heures); 0.0015 cc représentent donc 1/10 U.I.; c'est le contenu du sérum antitétanique.

Le sérum antitoxique équien est administré à la dose de 1500 U.I. (3000 U.A.) dans un but prophylactique. On poursuit un double but en administrant 1500 U.I. dans un but prophylactique :

- 1) 1500 U.I. de sérum antitoxique neutralisent à coup sûr la toxine élaborée chez le sujet par le *Plectridium tetani* pour autant que la toxine n'ait pas encore été fixée dans le système nerveux;
- 2) 1500 U.I. de sérum antitoxique confèrent une protection d'environ 8 jours au sujet (61). L'emploi d'une dose moindre que 1500 U.I. de sérum antitoxique diminuerait certainement la période de protection, ce qui serait très désavantageux.

DEUXIEME PARTIE

MALADIE SERIQUE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE

L'emploi de sérum antitétanique d'origine animale, le plus souvent de cheval, a prévenu le développement de milliers de cas de tétanos, mais ce n'est pas un procédé entièrement satisfaisant, surtout parce qu'il n'existe aucun moyen de savoir s'il faut donner ou non de l'antitoxine, pour une blessure donnée. Pratiquement, tout chirurgien et tout médecin a fait l'expérience de voir le tétanos se développer à partir d'une blessure en apparence insignifiante, et cependant, les médecins hésitent à donner du sérum antitétanique à chaque

personne avec une blessure, à cause des fréquentes réactions souvent graves qui suivent l'emploi de sérum antitétanique d'origine équine, (bovine ou ovine). Ces réactions graves dues à l'injection de protéines étrangères, sont la maladie sérique et le choc anaphylactique (allergique).

1. La Maladie sérique:

Lorsque du sérum est administré à des personnes qui n'ont jamais reçu de sérum d'origine animale quelconque auparavant, ou qui n'ont pas été sensibilisées aux protéines contenues dans le sérum animal, une notable proportion de ces individus feront une maladie sérique. RAFFEL (52) déclare que la maladie sérique survient chez + de 50% des personnes auparavant normales qui reçoivent du sérum antitoxique équin dans un but prophylactique ou thérapeutique.

La maladie sérique est une réaction systématique allergique qui suit une injection de sérum hétérologue et est le résultat de l'interaction entre un anticorps spécifique et une protéine antigénique ou une protéine contenue dans le sérum étranger injecté. Elle est caractérisée par une période d'incubation, des éruptions cutanées, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, de la fièvre, de l'oedème, de la polyarthrite, des neuropathies et d'autres complications fréquentes.

Lorsque du sérum de cheval est administré à un patient pour la première fois, il y a habituellement une période d'incubation de 6 à 12 jours, avant le début de la maladie sérique. KOJIS (31) rapporte que le début de la maladie sérique survient entre le 5ème et le 10ème jour après l'administration de sérum chez 75% de 1264 patients qui développèrent ce syndrome après l'administration de sérum de cheval. Chez le 96% des 1264 patients, les symptômes commencèrent après un intervalle de 14 jours. La période d'incubation peut, dans de rares cas, être de 2 ou même de 3 semaines. Dans un faible pourcentage des cas, la période d'incubation peut être d'environ 4 jours (15) (maladie sérique accélérée), mais chez ces malades, il n'est pas toujours possible d'exclure la possibilité d'une injection précédente de sérum, telle qu'une dose immunisante d'antitoxine ou des injections de toxine-antitoxine, dans l'enfance.

Lorsque de grandes quantités de sérum de cheval sont administrées, la gravité des symptômes est déterminée par la susceptibilité constitutionnelle du patient. Un litre de sérum donné durant le cours de 2 ou 3 jours, peut ne rien produire de plus que quelques papules artiées et une légère hypertrophie des ganglions superficiels

pour 1 ou 2 jours. D'autres patients, après n'avoir reçu que quelques millilitres de sérum, peuvent avoir un urticaire grave, de l'œdème, de la fièvre, de l'arthrite et une hypertrophie ganglionnaire pendant 1 ou 2 semaines. Exceptionnellement, les symptômes de la maladie sérique peuvent persister 3 semaines ou plus longtemps. Pour une forte proportion des patients, ils subsistent environ 1 semaine. Kojis (31) trouva que, chez 88% des sujets, les symptômes durèrent 4 jours. Une durée de plus de 8 jours fut rare, quoique quelques uns des malades souffrirent de la maladie pendant plus de 18 jours.

La maladie sérique sans manifestations cutanées est peu fréquente. Des éruptions cutanées se manifestèrent dans 69.4 à 81.9% des 600 cas d'antitoxines équine étudiés par ROLLESTON (63). L'éruption est habituellement urticarienne ou bien un mélange d'urticaire et d'érythème. Le prurit cutané est souvent la première manifestation; ensuite apparaissent l'érythème et des papules discrètes. Ces dernières peuvent rester discrètes ou former, par confluence, de bizarres dessins sur la poitrine, le dos ou les extrémités. Le visage est habituellement atteint et le prurit est souvent intense. On observe occasionnellement des rashes purpuriques, lors de maladie sérique de gravité plus qu'ordinaire. L'éruption disparaît habituellement après 3 à 5 jours. Lorsque le sérum antitoxique a été administré par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, l'éruption peut débiter du côté de l'injection. Elle peut rester confinée à cette place, - maladie sérique dite locale - , ou se généraliser par la suite.

Une hypertrophie légère ou modérée des ganglions lymphatiques superficiels existe habituellement dans la maladie sérique. C'est souvent le premier symptôme qui précède l'éruption cutanée de 1 ou 2 jours. Les ganglions sont discrets et fermes, légèrement ou modérément sensibles et habituellement pas très hypertrophiés, bien qu'ils atteignent occasionnellement un diamètre de plusieurs centimètres (22). Les ganglions lymphatiques ne retrouvent pas leur dimension normale avant plusieurs jours à 6 semaines après la disparition du rash. Quand le sérum antitoxique a été administré par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, il arrive que les ganglions régionaux soient les premiers à s'hypertrophier. Une légère splénomégalie n'est pas non plus rare.

Après administration de grandes quantités de sérum de cheval, 50 - 60% des patients atteints de maladie sérique présentent quelques signes d'arthrite. Les malades se plaignent de douleurs et de raideurs des articulations. Fréquemment, la raideur articulaire est si considérable que ZINSSER et ses collaborateurs (82), (83), ont observé un cas chez lequel il était difficile de dire si le patient qui avait

reçu de la toxine antitétanique équine 10 jours auparavant, avait le tétanos ou non, - un cas qui se révéla être une maladie sérique. Dans une faible proportion des cas, les articulations sont tuméfiées, chaudes, rouges et distendues par un exsudat qui offre une similitude intéressante avec l'épanchement articulaire de la fièvre rhumatismale (72). Un test de précipitine révèle souvent la présence de sérum de cheval dans l'exsudat articulaire. Les articulations habituellement atteintes sont celles des genoux, des chevilles, des coudes, des poignets, et les petites articulations des mains et des pieds. Il est inhabituel que les symptômes articulaires apparaissent au début de la maladie, mais ils apparaissent plus tard.

La fièvre existe chez $1/3 - 1/2$ des patients atteints de maladie sérique (22). Chez quelques malades, elle peut être légère, tandis que chez d'autres, la température peut atteindre jusqu'à $39.5^{\circ} - 40.5^{\circ}$ C. Ordinairement, la fièvre et les éruptions cutanées débute en même temps, mais la fièvre peut apparaître avant ces dernières.

L'oedème est un symptôme ordinaire de la maladie sérique, avec des manifestations cliniques extrêmement diverses. Il se rencontre dans environ $1/3$ des cas, étant plus fréquent chez les enfants que chez les adultes. Si le malade est examiné avec soin chaque jour, après qu'il ait reçu la dose prophylactique de sérum antitétanique, on peut observer de l'oedème sous-cutané 1 ou 2 jours avant le début de l'éruption cutanée. La région qui entoure la place de l'injection de sérum de cheval est souvent comprise, et l'oedème du visage, des régions sacrées et pré-tibiales, des chevilles, des mains et des bras sont les sièges les plus habituels. D'autres régions sous-cutanées peuvent être atteintes, avec de plus grands dangers, telles que la langue, le pharynx, le larynx et l'oesophage. De la rétention hydrique et chlorurée, une oligurie modérée, de l'albuminurie et de la cylindrurie, accompagnent assez souvent l'oedème. Après que la maladie sérique ait un peu duré, toute manifestation d'insuffisance rénale semble disparaître.

La participation du système nerveux qui n'est pas rare dans la maladie sérique, se manifeste par des syndrômes variés. Le cerveau et la moëlle épinière, les méninges ou les nerfs périphériques peuvent s'oedématiser de la même manière que le tissu sous-cutané et d'autres organes. DOYLE (23), passant en revue 49 cas chez lesquels survinrent des complications neurologiques après injection de sérum de cheval, trouva que la fonction motrice était troublée chez tous les malades et qu'environ un quart avaient en outre des troubles sensitifs. Une complication neurologique de la maladie sérique commence habituellement par de vives douleurs névralgiques suivies, après quelques

heures ou quelques jours, par de la paralysie flasque. Des myalgies et de la sensibilité musculaire persistent pendant des semaines ou même des mois. Les muscles s'atrophient dans les cas qui durent longtemps. La plupart des malades guérissent complètement de leur paralysie en 6 mois, quoique environ 20% conservent un peu de faiblesse et d'atrophie musculaire.

Les nerfs du plexus brachial sont beaucoup plus fréquemment atteints qu'aucun autre. La théorie ordinairement invoquée pour expliquer cette participation des nerfs, est la présence d'un oedème périneural du tronc nerveux, avec une diminution et une inhibition fonctionnelle (30), (81), (3), (33), (7), (21), (79). AYER (4), a discuté 40 cas de la littérature et 5 cas personnels du même type de paralysie et de névrite des extrémités supérieures, qui survinrent après injection de sérum antitétanique de cheval. La localisation de la paralysie est sans relation avec le côté de l'injection. Sur 24 cas étudiés par Ayer, dans 8 cas seulement, la paralysie se produisit dans le membre injecté, tandis que dans 16 cas, la paralysie était du côté opposé.

DICKEY (21), observa récemment 2 hommes âgés respectivement de 31 et 38 ans, chez qui dès névrites périphériques apparurent après l'administration prophylactique d'antitoxine tétanique équine. Le premier eut une névrite périphérique qui atteignit primitivement le plexus brachial, et le deuxième présenta des symptômes de polynévrite plus diffusé. Les deux malades eurent une incapacité s'étendant sur plusieurs mois, témoignant de la gravité de cette complication. DICKEY observa que la paralysie apparaît rapidement et, en dépit du traitement habituel de la maladie sérique, peut progresser. Si après 6 semaines, de l'atrophie se développe, et que la paralysie subsiste, DICKEY estime que la récupération fonctionnelle peut rester toujours incomplète.

GARVEY (26) et WATKINS (77) rapportent respectivement 20 cas et 16 cas de névrite et de paralysie des membres supérieurs à la suite d'injection prophylactique de sérum antitétanique de cheval.

BERGER ET SACHS (8) citent un cas intéressant d'atteinte du nerf auditif à la suite d'injection prophylactique de sérum antitoxique tétanique à une femme âgée de 23 ans qui souffrait d'une blessure du genou par chute de cheval. Il n'y avait pas de blessure à la tête, pas de commotion, ni d'inconscience. Un urticaire généralisé géant, nécessitant l'administration d'adrénaline par voie sous-cutanée pour la soulager, apparut 1 semaine après l'injection de sérum antitétanique équien et, le jour suivant, une surdité se manifesta soudainement et des tintements d'oreille persistants. Il n'y eut jamais de

vertige. Un examen 3 mois plus tard, montra que l'oreille, le nez et la gorge étaient d'aspect normal; la diminution de l'acuité auditive était de 69% à l'oreille droite, et de 62% à gauche, entraînant le diagnostic de surdité bilatérale du type perceptif, avec labyrinthe normal, due à une réaction sérique à la suite d'une dose prophylactique d'antitoxine tétanique équine. Les examens ultérieurs ne mirent en évidence aucune amélioration.

La maladie sérique peut englober d'autres affections du système nerveux parmi lesquelles de la stupeur, des convulsions, des hallucinations, du méningisme, de l'hémiplégie et de la paraplégie. LONGCOPE (35) mentionne le cas d'un malade qui eut une hémiplégie transitoire après avoir reçu du sérum antitétanique. Elle fut attribuée à un oedème méningé.

Expérimentalement, on a montré que de grandes quantités de sérum de cheval provoquent chez les lapins, des lésions de sclérose dans divers tissus mésenchymateux, entre autres les artères coronaires, et aussi de l'artérite et de la périartérite (62), (16), (24). La preuve que ces lésions surviennent chez l'homme après la dose prophylactique habituelle de sérum antitétanique d'origine animale n'a pas encore pu être établie définitivement, mais RICH (62) et ses élèves le soupçonnent fortement.

Parmi les autres symptômes occasionnellement observés dans la maladie sérique, se trouvent des douleurs abdominales, des vomissements, de la diarrhée, de la conjonctivite et des maux de gorge. En ce qui concerne le sang, il ne révèle fréquemment pas de modification pathologique chez l'adulte. VON PIRQUET et SHICK (75) observèrent que les enfants manifestent une leucocytose pendant la période d'incubation et de la leucopénie après l'apparition des symptômes de la maladie sérique. Pour compléter l'image sanguine de la maladie sérique due au sérum antitétanique, on observe parfois une diminution de la coagulabilité sanguine et une chute de la pression sanguine.

Des rechûtes ou des récidives de la maladie sérique peuvent se produire, selon MACKENZIE (39), après un intervalle libre de 4 à 14 jours, rarement plus. Avec une récidive des symptômes, l'éruption cutanée a plus de chance d'être érythémateuse, morbilliforme ou multiforme qu'urticarienne. N'importe lequel des autres symptômes peut être présent. Les récidives proviennent du fait que les anticorps aux différentes fractions protidiques du sérum étranger apparaissent à des intervalles de temps différents après l'injection de sérum de cheval. ainsi, un sujet peut avoir un accès de maladie sérique lorsque les an-

ticorps à une fraction apparaissent, puis, après un intervalle de quelques jours, un autre accès quand les anticorps à une seconde fraction apparaissent à leur tour, etc. DOWLING (22) relate un cas où le malade eut jusqu'à 6 récidives de la maladie sérique.

2. Choc anaphylactique ou allergique

C'est la réponse symptomatique brusque, souvent alarmante, à l'injection d'un sérum étranger, d'un malade allergique aux antigènes protéiniques contenues dans le sérum. Presqu'avant que l'aiguille soit retirée, un prurit local commence, rapidement suivi par de l'urticaire généralisé, des éternuements, de la toux asthmatique et de l'inquiétude. On observe aussi de la pâleur ou de la cyanose et un pouls rapide et faible. La pression sanguine fait une chute considérable. Le malade peut perdre conscience au début ou après quelques minutes ou heures. Des convulsions ou la mort peuvent survenir en 10 minutes. Le choc aigu fatal n'est heureusement pas trop fréquent. USTVEDT (74) vit un tel cas sur 18.000 injections sous-cutanées prophylactiques de sérum de cheval. PARK (47) mentionne deux cas fatals d'anaphylaxie sur 50.000, après injection de sérum de cheval, mais des statistiques plus récentes indiquent une fréquence un peu plus élevée de 0.10% (32). GILLETTE (27) réunit 28 cas de collapsus après injection de sérum dont 15 furent mortels. ROSENAU et ANDERSON (66) réunirent quelques 19 cas de mort soudaine après l'injection de sérum antitétanique de cheval. SALGADO (67) rapporte et décrit aussi 1 cas de mort immédiate par injection d'un sérum antitétanique de cheval.

Il y a deux catégories de malades qui réagissent de cette manière à un sérum étranger: a) ceux qui présentent des manifestations cliniques d'allergie aux animaux et au sérum (cheval, mouton, boeuf) de l'espèce animale employée pour produire les sérums. Ce sont les individus qui ont une hypersensibilité atopique naturelle au sérum de n'importe quel animal ordinairement employé pour la production des sérums antitoxiques; b) ceux dont l'allergie au sérum date d'une injection précédente. Les premiers, par exemple les "asthmatiques aux chevaux" sont habituellement très allergiques; même de très petites quantités de sérum peuvent causer la réaction de choc, même fatale. BOUGHTON (10), cite un malade qui mourut après l'injection intra-veineuse de 0.06 cc. de sérum antitoxique. La façon précise dont l'individu de la catégorie a) se sensibilise n'est pas toujours claire. Cela peut être dû à une injection précédente de sérum de cheval dont le malade ne se souvient pas, ou en mangeant de la viande de cheval, ou par l'introduction par petites quantités de protéine de cheval par des blessures de la peau, ou par les voies respiratoires; ou bien, c'est

l'hérédité qui peut être responsable de la susceptibilité. Les malades de la catégorie b) peuvent, dans de rares cas, mourir soudainement après une injection de sérum, mais il est plus probable qu'ils manifestent des symptômes moins foudroyants qui peuvent être enrayés par l'adrénaline. D'un autre côté, "l'asthmatique au cheval" est souvent si sensible qu'il ne peut être désensibilisé, et des quantités infimes de sérum étranger met la vie de ces malades en danger.

TROISIEME PARTIE

SÉRUM ANTITÉTANIQUE HUMAIN

Pour la prophylaxie de la maladie sérique, on ne connaît pas de méthode de désensibilisation, ni aucun moyen de déceler les personnes susceptibles, comme pour les types anaphylactiques. La seule prophylaxie sûre pour la maladie sérique, serait la substitution de sérum immunisant humain au sérum de cheval. Le sérum antitoxique humain a le grand avantage d'un moindre danger de produire des manifestations allergiques telles qu'on les constate lorsqu'on emploie du sérum antitoxique de cheval.

Préparation du sérum antitoxique humain :

Notre expérience porte sur environ 115 individus du sexe masculin, âgés de 19 à 35 ans. 65 de ces sujets servirent de contrôle, tandis que les autres 50 furent soumis à notre immunisation active. Les 65 cas de contrôle furent vaccinés préventivement contre le tétanos par 3 injections d'antitoxine tétanique seule de respectivement 1 cc., 2cc., à intervalles de 3 semaines. Après environ 2 1/2 mois, sans les soumettre à notre vaccin associé ou à une injection de rappel, nous avons prélevé du sang de chacun d'eux et en avons titré l'activité antitoxique. Les autres 50 sujets, dont 65% avaient été vaccinés au préalable contre le tétanos (TE 3x) et dont 35% ne furent jamais vaccinés auparavant contre le tétanos; nous les soumîmes à notre vaccin associé antitétanique-anticoquelucheux (TE-COQ). Nous avons employé, pour chaque injection, 0.2 cc. d'anatoxine TE Berna-toxoïde formolé tétanique associé à 0.5 cc. de vaccin anticoquelucheux. Les injections de ce vaccin associé furent pratiquées à des intervalles de 8 jours ordinairement, et l'injection de rappel (I.R.) de ce vaccin associé, lorsqu'elle fut administrée, fut pratiquée 3-6 mois après l'injection précédente. L'I.R. était de même quantité que la vaccination de base TE COQ, sauf dans deux cas où 2,00 cc. d'anatoxine tétanique furent administrées comme I.R. De ces 50 sujets, quelques uns

requerent 1, d'autres 2, d'autres encore 3 injections de notre vaccin TE COQ. 35% d'entre eux reçurent une I.R. de TE COQ, tandis que 65% ne la reçurent pas.

Les résultats de notre expérience sont représentés dans le tableau III (voir tableau III).

8 jours après que le sujet ait reçu sa dernière injection de vaccin TE COQ ou une I.R. de TE COQ, quel que puisse être le cas, le patient était saigné. Les différents sérums furent titrés pour leur pouvoir antitoxique* et si les sérums avaient un pouvoir antitoxique de 15 U.I. ou plus, ils étaient concentrés ou purifiés. La concentration et la purification sont pratiquées par fractionnement au moyen de sulfate d'ammonium, comme nous l'avons décrit précédemment, à propos de la préparation du sérum antitétanique équin. Le sérum est ainsi concentré à 150 U.I./ cc. Le sérum concentré est alors filtré pour éliminer tout microorganisme présent. Après filtration, l'antitoxine est standardisée, concentrée et purifiée. La filtration et la standardisation de sérum antitoxique humain est pratiquement le même que pour le sérum équin, le lecteur se rapportera au chapitre qui traite de la préparation du sérum de cheval, pour plus de détails sur ces méthodes et procédés. Le sérum antitoxique humain, sous sa forme définitive, a un pouvoir antitoxique de 150 U.I./cc. et, dans un but prophylactique, on utilisera 10 cc. de ce sérum, pour atteindre une dose prophylactique de 1500 U.I.

Nous n'avons employé, pour l'immunisation de nos sujets, que 0.2 cc. d'anatoxine TE Berna, car nous l'avons associée avec le vaccin anti-coquelucheux. L'immunisation combinée (vaccins associés) ou l'administration de 2 préparations ou plus en une seule injection, est basée sur le principe que certaines substances augmentent l'effet immunisant des antitoxines. La combinaison de deux antigènes aussi dissemblables qu'une antitoxine et un vaccin bactérien ou deux antitoxines spécifiques aussi différentes que l'antitoxine diphtérique et l'antitoxine tétanique, renforce chaque antigène et produit simultanément l'immunité. Le nombre de combinaisons possibles est infini (55). Le résultat des études sur l'homme et les animaux nous suggère que l'efficacité de l'antitoxine simple de diphtérie ou de tétanos est généralement augmentée par le mélange avec des vaccins coquelucheux ou T A B (vaccin typho-paratyphoïdique A et B) (17). MAC LEON et HOLT (40) injectèrent 66 adultes soit avec la seule

* Nous remercions ici le Dr. REGAMEY, de l'Institut Sérothérapique de Berne, qui voulut bien titrer les sérums pour nous, et nous fournir le vaccin antitétanique.

TABLEAU III

Taux antitoxique du sérum chez les vaccinés TE COQ (vaccin associé antitétanique 0.2 cc.- anti-coquelucheux 0.5 cc.) et TE (anatoxine tétanique seule) avec ou sans une injection de rappel (I.R.). Injections de TE COQ à intervalles de 8 jours et I.R. de TE COQ 3-6 mois après injection précédente. Titrage antitoxique 8 jours après l'injection de rappel ou dernière injection.

Vaccination de base antérieure	Nombre de sujets examinés.	Vaccination de base TE COQ	I.R. de TE COQ	Intervalle depuis la vaccination de base antérieure (moyenne)	Taux en U.I. / cc. du sérum après		
					8 jours	10 jours	2 mois et demi
TE 3 ×	65	0	0	2 mois et demi			65 = < 15 U.I.
TE 3 ×	3	TE COQ 1 × 0,7 cc.	0	15 ans 15 ans 5 ans	1 = > 15 U.I. 1 = 37,5 U.I. 1 = < 15 U.I.		
TE 3 ×	5	TE COQ 2 × 0,7 cc.	0	15 ans 3 ans 3 ans	1 = > 15 U.I. 1 = 20 U.I. 3 = < 15 U.I.		
0	2	TE COQ 2 × 0,7 cc.	0	-	2 = < 15 U.I.		
TE 3 ×	12	TE COQ 3 × 0,7 cc.	0	6 ans 10 ½ ans 15 ans 3 ans	1 = > 15 U.I. 2 = 15 U.I. 1 = 30 U.I. 8 = < 15 U.I.		
0	11	TE COQ 3 × 0,7 cc.	0	-	1 = 15 U.I. 10 = < 15 U.I.		
TE 3 ×	1	TE COQ 1 × 0,7 cc.	1 × 0,7 cc.	6 ans	< 15 U.I.		
TE 3 ×	4	TE COQ 2 × 0,7 cc.	1 × 0,7 cc.	2 ans	4 = < 15 U.I.		
0	1	TE COQ 2 × 0,7 cc.	1 × 0,7 cc.	-	< 15 U.I.		
TE 3 ×	6	TE COQ 3 × 0,7 cc.	1 × 0,7 cc.	6 mois 3 ans	1 = > 15 U.I. 5 = < 15 U.I.		
0	3	TE COQ 3 × 0,7 cc.	1 × 0,7 cc.		1 = 15 U.I. 2 = < 15 U.I.		
TE 3 ×	1	TE COQ 2 × 0,7 cc.	1 × 2,0 cc.	3 ans	20 U.I.	20 U.I.	
TE 3 ×	1	TE COQ 3 × 0,7 cc.	1 × 2,0 cc.	10 ans	20 U.I.	< 15 U.I.	

antitoxine tétanique, soit avec l'antitoxine tétanique mêlée au vaccin T A B. Deux doses de l'antitoxine ou le mélange des antigènes furent donnés à des intervalles de 4 ou 6 semaines et des échantillons de sérum obtenus 14 jours après la dernière injection. Les taux d'antitoxine tétanique dans les groupes qui reçurent le mélange d'antigènes furent environ 5 fois plus élevés que ceux des groupes qui reçurent l'antitoxine seule. La différence dans les intervalles entre les injections ne fait pas de différence pour la réponse antitoxique. REGAMEY (61) estime que, d'une façon générale, les vaccins tétaniques associés (vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux, etc.) immunisent mieux que le vaccin tétanique seul. REGAMEY (61) dans la figure 1, expose ses résultats au moyen d'un graphique. (voir figure 1).

Les résultats de nos expériences (Tableau III), nous permettent de déduire les conclusions suivantes, en ce qui concerne l'immunisation active et les taux élevés d'antitoxines de 15 U.I./cc. ou plus du sérum humain :

1) Des 65 sujets de contrôle qui furent vaccinés contre le tétanos (TE 3x), 2 1/2 mois avant, avec de l'anatoxine seule, et qui ne reçurent pas de vaccin associé antitétanique-anti-coquelucheux, pas un seul n'atteignit un taux sérique d'antitoxine supérieur à 15 U.I. par cc. Cela confirme la grande importance de l'injection de rappel (I.R.), pour procurer un taux sérique élevé d'antitoxine. Ces 65 sujets reçurent les trois doses de vaccin tétanique de base, mais ne reçurent pas d'I.R. Cela explique pourquoi aucun de ces sujets n'atteignit un taux supérieur à 15 U.I. par cc. BOYER et ses collaborateurs (12), dans une revue de 279 cas de tétanos survenus à Paris de 1944 à 1952, déclarent que 10 de ces cas avaient reçu une ou plusieurs injections d'anatoxine, 4 à 11 ans auparavant. Une personne qui mourut avait un taux élevé, mais un peu irrégulier d'immunisation, tandis que les 9 autres, parmi lesquels 7 moururent, n'eurent que la dose de base du vaccin sans injection de rappel. Ce fait souligne aussi l'importance de comprendre l'I.R. dans la routine de la vaccination, afin d'obtenir des taux élevés d'antitoxine. C'est en 1950 que la vaccination antitétanique fut introduite en Suisse. Depuis lors, on a dû vacciner au minimum 600.000 hommes. A l'heure actuelle, nous ne connaissons aucun cas de tétanos chez un vacciné (61).

Il est intéressant de noter ici que, tandis qu'aucun de ces 65 sujets qui furent vaccinés 3 fois avec de l'anatoxine tétanique seule, n'avaient un titre sérique plus élevé que 15 U.I. par cc., l'un des 11 sujets qui ne subit pas de vaccination antérieure contre le tétanos et que nous avons vacciné seulement 3 fois avec le vaccin

associé antitétanique - anti-coquelucheux, sans I.R., présenta un taux sérique d'antitoxine plus élevé que 15 U.I./cc. Ce fait semble confirmer une fois de plus que les vaccins antitétaniques associés immunisent mieux que le vaccin antitétanique seul.

2) Des 50 sujets que nous soumîmes à notre vaccin associé TE COQ, à des degrés divers, 33 eurent une vaccination de base antérieure (TE 3x) tandis que les 17 autres sujets n'eurent jamais aucune vaccination tétanique antérieure avant notre vaccination par vaccin associé TE COQ. Naturellement, pour les sujets qui eurent une vaccination de base auparavant, notre vaccin associé TE COQ agit comme une injection de rappel. Ceci explique sans peine pourquoi quelques uns de ces sujets vaccinés auparavant atteignirent un taux sérique de 15 U.I. par cc. ou plus, seulement après avoir reçu 1 ou 2 ou 3 injections de notre vaccin associé TE COQ.

13 de ces 50 sujets donnèrent un taux sérique d'antitoxine de 15 U.I. par cc. ou plus. 11 de ces 13 sujets eurent une vaccination de base antérieure (TE 3x), tandis que 2 n'en avaient eu aucune avant la nôtre, TE COQ. Nous pouvons conclure de ceci que, dans le but d'atteindre des taux sériques d'antitoxine élevés, les sujets doivent être bien immunisés à l'avance. Les deux sujets qui n'avaient jamais été vaccinés auparavant, mais qui atteignirent un taux de 15 U.I. par cc., reçurent chacun trois injections de base de vaccin associé, avec ou sans I.R. de TE COQ, mais pas moins de trois injections de base.

3) Des 11 sujets qui eurent une vaccination de base antérieure et qui atteignirent un taux de 15 U.I. par cc. ou plus, 73% eurent un intervalle de plus de 5 ans entre la vaccination de base antérieure (TE 3x) et la vaccination de base TE COQ (I.R. pour eux). Des 22 sujets qui eurent une vaccination de base antérieure (TE 3x) mais qui n'atteignirent pas un taux sérique de 15 U.I. par cc., 95% eurent un intervalle entre leur vaccination de base antérieure et notre vaccination TE COQ, de 5 ans au moins. Ceci nous amène à la très simple conclusion que, dans le but d'obtenir des taux sériques d'anatoxine de 15 U.I. par cc. ou plus, non seulement l'administration antérieure y compris l'I.R. est nécessaire, mais aussi, l'intervalle entre la vaccination de base et l'injection de rappel doit être de plus de 5 ans. Il est bien intéressant de noter que les deux sujets qui atteignirent les plus hauts taux d'antitoxine sérique, 37,5 U.I. par cc. et 30 U.I. par cc. respectivement, eurent l'un et l'autre un intervalle de 15 ans entre leur vaccination de base antérieure (TE 3x) et notre vaccination associée TE COQ. REGAMEY et SCHLEGEL (58), (70) au cours de leurs

expériences, ont aussi trouvé que le taux d'antitoxine tétanique dans le sérum augmente quand l'intervalle entre la vaccination de base et l'injection de rappel augmente.

4) Deux sujets ayant l'un et l'autre eu une vaccination de base antérieure (TE 3x), atteignirent un taux sérique de 20 U.I. par cc., après avoir reçu le vaccin associé TE COQ. Pour voir si leur taux augmentait, nous leur avons fait une injection de rappel de 2,00 cc., à la place de 0,2 cc., de vaccin associé TE COQ, trois mois après. 10 jours après l'injection de rappel, leur sérum fut titré et le titre de l'un resta cependant à 20 U.I. par cc., tandis que l'autre s'abaissa paradoxalement à moins que 15 U.I. par cc. La seule conclusion qu'on puisse tirer de ce fait, si l'on considère qu'il n'y eut que 2 cas, est que des sujets antérieurement hyperimmunisés ayant reçu une bonne vaccination de base et une injection de rappel leur apportant l'injection supplémentaire de rappel, n'augmentent pas leur taux d'antitoxine, ce qui ne semble pas vérifié par l'expérience sur le cheval.*

QUATRIEME PARTIE

SUPERIORITE DU SERUM ANTITETANIQUE HUMAIN

SUR LES SERUMS D'ORIGINE EQUINE

A tous points de vue, le sérum immunisant humain est très supérieur au sérum antitoxique équin. Le sérum antitoxique humain étant un sérum homologue, l'injection ne produirait pas de maladie sérique ou de choc anaphylactique (allergique) comme le fait le sérum antitoxique hétérogène de cheval, du fait de ses protéines étrangères. En pratique, les médecins qui emploient des sérums humains antitoxiques pour la prophylaxie du tétanos, n'auront plus à craindre de provoquer de maladie sérique chez leurs malades, comme c'est encore le cas alors qu'ils emploient des sérums antitétaniques équins (bovins ou ovins).

En considérant les taux élevés d'antitoxine sérique qui peuvent être atteints chez beaucoup de personnes activement hyperimmunisées, il faut beaucoup insister sur l'avantage de l'emploi de sérums humains dans le traitement prophylactique du tétanos, et fina-

* Dans une conversation personnelle avec le Dr. R.H. Regamey de l'Institut Sérothérapique et Vaccinal Suisse, Berne, celui-ci nous dit que, dans ses expériences, il est arrivé à la même conclusion - que de fortes injections de rappel supplémentaires n'augmentent pas les taux d'antitoxine dans les sérums humains.

lement pour sa thérapeutique, à cause de la grande fréquence des réactions qu'on obtient lorsqu'on emploie des sérums antitoxiques équins ou d'autres animaux. Le sérum antitoxique humain, en plus de son incontestable avantage de supprimer la maladie sérique et le choc allergique, comporterait un second avantage important qui est que la période d'efficacité de l'antitoxine du sérum humain est plus prolongée que celle des sérums équins ou d'autres animaux. REGAMEY (59) a montré cela expérimentalement.

D'après REGAMEY (59)

Des lots de lapins reçoivent sous la peau de l'abdomen 200 unités antitoxiques (= 100 unités internationales 1950) de sérum antitétanique par kilogramme de lapin, 3 et 9 heures, puis, 1, 2, 3, 5, 7, 9, et 12 jours après l'injection du sérum, nous avons prélevé quelques centimètres cubes de sang à la veine de l'oreille et titré l'antitoxine.

Les essais furent conduits avec des sérums antitétaniques issus de cinq espèces différentes : cheval, boeuf, mouton, cobaye et homme. Les sérums titraient tous 200 unités antitoxiques (U.A.) par cc., l'ajustage fut exécuté par dilution avec des sérums normaux.

La figure II résume les courbes moyennes de 5 lots :

FIGURE 2 (D'après REGAMEY) (59)

Comparaison des courbes de résorption et d'élimination de l'antitoxine pour les sérums antitétaniques de cheval, de boeuf, de mouton, de cobaye et d'homme.

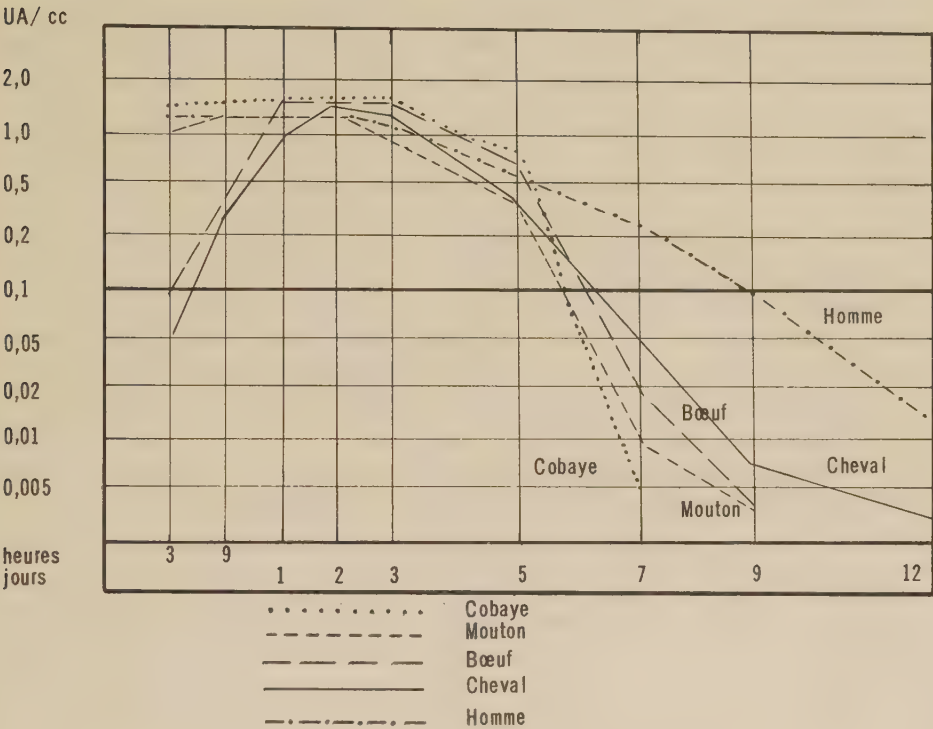
Cette figure 2 suscite les commentaires suivants :

a) Quelle que soit la nature du sérum : équin, bovin, etc.. le taux maximum de l'antitoxine se situe à la même hauteur, entre 1,0 et 2,0 U.A., pour tous les lots.

b) Il existe deux types de résorption, l'un lent, l'autre rapide. Pour le sérum de cheval et de boeuf, la diffusion de l'antitoxine épouse une courbe lentement ascensionnelle. Le taux le plus élevé des anticorps apparaît entre le premier et le deuxième jour : la résorption est lente.

Par contre, avec les sérums de mouton, de cobaye et d'homme, la résorption est rapide : moins de trois heures après l'injection de l'antitoxine, le taux maximum est atteint.

c) L'élimination de l'antitoxine est plus ou moins accélérée selon l'origine du sérum. Si l'on admet que le seuil d'antitoxine assurant une protection passive efficace se situe vers 0,1 U.A. par cc., on notera que le sérum humain est le seul qui assure une immunité de 9 jours; tous les autres sérums perdent leur efficacité au même moment : entre le 5ème et le 6ème jour.



RESUME

- 1) Des sérums protéolysés modernes, malgré des modifications partielles dans leurs pseudoglobulines, n'ont pas perdu leurs propriétés de déclencher la maladie sérique ou d'être anaphylactisants.
 - 2) Pour l'immunisation active des hommes, les vaccins tétaniques associés (vaccins diphtérie-tétanos-pertussis, etc.) immunisent mieux que l'anatoxine tétanique pure seule.
 - 3) Pour atteindre des taux d'anatitoxine sérique élevés, il est important d'inclure la dose de rappel (I.R.) après la vaccination de base.
 - 4) Pour préparer un sérum antitétanique humain dans un but prophylactique, il est nécessaire que l'antitoxine du sérum humain titre 15 U.I. par cc. ou plus. Les sérums sont tour à tour concentrés et purifiés à 150 U.I. par cc. Puis 10 cc. de ce sérum concentré donnera au sujet, en injection, une dose prophylactique de 1500 U.I.
 - 5) Pour obtenir des taux d'antitoxine de 15 U.I. par cc. de sérum humain ou plus, le sujet doit être bien immunisé au préalable, et il semble que l'intervalle entre la vaccination de base et la dose de rappel doit être de plus de 5 ans.
 - 6) Les sérums antitoxiques d'origine humaine présenteraient d'incontestables avantages sur les sérums d'origine animale :
 - a) Ils permettraient d'éviter la maladie sérique et le choc anaphylactique;
 - b) Ils prolongeraient la période d'efficacité de l'antitoxine, par rapport à celle que l'on obtient avec le sérum d'origine animale.
-

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL J.J. et KUBOTA S. : J. Pharmacol. et Exper. Therap., 13: 243, 1919
2. ALEXANDER H.L. et BOTTOM D. : J. Immunol. 39: 457, 1940
3. ALLEN I.M. : The neurological complications of serum treatment. Lancet 221: 1128-1131, 1931.
4. AYER J.B. : J. Nerv. and Ment. Dis. 81: 676, 1935
5. BEHRING E. : Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 12: 1, 1892.
6. BEHRING E. : Deutsche med. Wchschr. 26: 29, 156, 1900.
7. BENNET A.E. : Horse serum neuritis. J.A.M.A. 112: 590, 1939.
8. BERGER M.D. et SACHS A.R. : Perceptive deafness associated with prophylactic use of tetanus antitoxin. A.M.A. Arch. Otolaryngology. 57: 501, 1953.
9. BESREDKY A. : Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation. Masson et Cie, Paris, 1930.
10. BOUGHTON T.H. : J.A.M.A. 73: 1912, 1919.
11. BOYD W.C. : Fundamentals of Immunology. Interscience Pub., Inc., New York, 1943.
12. BOYER J., CORRE-HURST L., SAPIN-JALOUSTRE H., et TISSIER M. : Presse Méd. 61: 701, 1953.
13. BUXTON R. et KURMAN R.L. : Tetanus. Report of two cases treated with penicillin. J.A.M.A. 127: 26, 1945.
14. CALMETTE A., BOQUET A. et NEGRE L. : Manuel technique de Microbiologie et de sérologie. 4ème Ed. Masson et Cie Paris, 698-700, 1948.
15. CAPUANI G. : Allergia e malattia allergica. Minerva medica S.A. Torino, 1945.
16. CLARK E. et KAPLAN B.I. : Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man. Arch. Path. 24: 458, 1937.
17. COCKBURN W.C. : The use of mixed Diphtheria-Pertussis-Tetanus antigens. Bull. Wld. Hlth. Org. 13: 411, 1955.

18. COGHILL R.D., FELL N., CREIGHTON M., et BROWN G. : J. Immunol. 39: 207, 1940
19. DALE H.H. : Capillary poisons and shock; Anaphylaxis; Chemical structure and physiological action. Bull. Johns Hopkins Hosp. 31: 251, 310, 313, 1920
20. DIAZ-RIVERA R.S., DELIZ R.L. et BERIO-SUAREZ J. : Penicillin in tetanus. A Clinical analysis of fifty-nine cases. J.A.M.A. 138: 191-194, 1948.
21. DICKEY F.G. : Neuritis following serum therapy. Maryland M.J. 4: 184-186, Baltimore, 1955.
22. DOWLING H.F. : The acute Bacterial Diseases. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1948.
23. DOYLE J.B. : Neurologic complications of serum sickness. Am. J. Med. Sc. 185: 484, 1933.
24. EHRLICH W.E., SEIFTER J., et FORMAN C. : Experimental serum disease. A pathogenetic study. J. Exper. Med. 89: 23, 1949.
25. FAIRBROTHER R.W. : A Textbook of Bacteriology. 7^e Edition. W. Heinemann Ltd., London, 1953.
26. GARVEY J.L. : 20 cases of serum neuritis following use of anti-tetanic serum. Postgraduate medecine 13: 210, Minneapolis, 1953.
27. GILLETTE H.F. : cited from MAXCY K.F.: Rosenau Preventive Medicine and Hygiene. 7^e Edition. Appleton-Century-Crofts, Inc. New York, 1951.
28. HEYL J.T. et JANEWAY C.A. : Serum sickness due to crystallized bovine albumin. J. Clin. Investigation. 26: 1185, 1947.
29. JONES L.R. et ROBERTS E.C.: J. Immunol. 40: 107, 1941.
30. KENNEDY F. : Certain nervous complications following use of therapeutic-prophylactic sera. Am. J.M. Sc. 177: 555-559, 1929.
31. KOJIS F.G. : Serum sickness and Anaphylaxis. Analysis of cases of 6.211 patients treated with horse serum for various injections. Am. J. Dis. Child. 64: 93, 313, 1942.
32. KOJIS F.G. : Amer. J. Dis. Child. 64: 93, 313, 1942.
33. KRAUS W.M. et CHANEY L.B. : Serum disease of the nervous system. Arch. Neurol. and Psychiat. 37: 1035-1047, 1937.

34. LEAGUE OF NATIONS : Health Organization. Report of Permanent Standarde Commission. Geneva, League of Nations, Series 1926, III, 21: C.H. 517, 1926.
35. LONGCOPE W.T. : Harvey Lectures 11: 271, 1915-1916.
36. LONGCOPE W.T. et WINKENWERDER W.L. : Anaphylaxis, serum disease, urticaria and angioneurotic edema, in Nelson's Loose-Leaf Living Medicine. Vol 2: 631, 1941.
37. LYALL H.W. : The use of tetanus toxoid in the production of tetanus antitoxin and for active immunization of horses. New York State Dep't of Health. Div. of Lab. and Research. Annual report, 38-39, 1932.
38. MACKENZIE G.M. et HANGER F.M. : Serum disease and serum accidents J.A.M.A. 94: 260, 1930.
39. MACKENZIE G.M. : dans CECIL R.L. et LOEB R.F. : A Textbook of Medicine. 8^e Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1951.
40. MAC LEAN I.H. et HOLT L.B. : Lancet 2: 581. 1940.
41. MAXCY K.F. : Rosenau Preventive Medicine and Hygiene. 7^e Edition Appleton-Century-Crofts, Inc., New York, 1951.
42. MILLER E.S. : in T.R. HARRISON'S Principles of Internal. Medicine 2^e Edition. H.K. Lewis et Co. Ltd., London, 1954.
43. MODERN F et RUFF G. : Protéolyse du sérum antitétanique. C.R. Soc. Biol. 133: 158, 1940.
44. MODERN F. et RUFF G.: Proteolitis de suero antitetanica (2^a nota) Rev. Soc. Argent. Biol. 17: 279-288, 1941.
45. MURDICK P.R. : Note on the firther purification of diphteria and tetanus antitoxin concentrated by ammonium-sulfate fractionation. J. Immunol. 17: 269-272, 1929
46. NOVAK M., GOLDIN et TAYLOR W.I. : Tetanus prophylaxis with penicillin-procaine G. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 70: 573-576, 1949.
47. PARK W.H. : Am. J. Public Health. 18: 354, 1928.
48. PELLOJA M. : Le tétanos expérimental par la toxine tétanique. Ed. Masson et Cie, Paris, 1951.
49. POHACKER E. et SIEGL J. : Wien. Klin. Wschr. 54: 391, 1941.

50. POPE C.G. : The action of proteolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. II. Heat denaturation after partial enzyme action. Brit. J. Exper. Path. 20: 201-202, 1939.
51. PRAUSNITZ C. : League of Nations Health Organization. Permanent Commission on Standardization of Sera, Serological Reactions and Biological Products. Memoranda on the international standarization of therapeutic sera and bacterial products. Geneva Series 1929, III, 10: C.H. 832, 1929.
52. RAFFEL S. : Immunity-Hypersensitivity-Serology. Appleton-Century Crofts, Inc., New York, 1953.
53. RAMON G. et DESCOMBEY P. : Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique. C.R. de la Soc. de Biol. 93: 508-509, 1925.
54. RAMON G. et DESCOMBEY P. : Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique. C.R. Soc. Biol. 103: 1202-1204, 1930.
55. RAMON G. : La vaccination contre le tétanos au moyen de l'anatoxine tétanique et les vaccinations associées avant et pendant la deuxième guerre mondiale. Presse Médicale 59: 1257-1260, 1951.
56. RATNER B. : Allergy, Anaphylaxis et Immunotherapy. Williams and Wilkens Co., Baltimore, 1943.
57. REGAMEY R.H. : Schweiz. Z. f. Path. Bakt. 10: 429, 1947.
58. REGAMEY R.H. et SCHLEGEL J.J. : L'immunité antitétanique dans les 10 ans qui suivent l'immunisation de base. Schweiz. Wschr. allg. Path. und Bakt. 14: 552-553, 1951.
59. REGAMEY R.H. : Schweiz. Zschr. Allg. Path. und Bakt. 16: 874-877, 1953.
60. REGAMEY R.H. : Anaphylaxie; resorption et élimination des sérums thérapeutiques. Problèmes Actuels de Pédiatrie, Vol I. 58: 393-399, 1954.
61. REGAMEY R.H. : Tétanos, incidences immunologiques. Praxis 12 : 268-272, 13: 288-294, 31 mars 1955.
62. RICH A.R. : Hypersensitivity in disease. Harvey Lecture, 1946-1947. The Science Press Printing Co., Lancaster, 1947.
63. ROLLESTON J.D. : The Practitioner. 74: 660, 1905.
64. ROSE B. et BROWNE J.S.L. : J. Immunol. 41: 409, 1941.

65. ROSENAU M.J. et ANDERSON J.F. : United States Hygienic Lab. The standardization of tetanus antitoxin. Washington D.C., Gov't Printing Office, Bull. No. 43, 1908.
66. ROSENAU M.J. et ANDERSON J.F. : citea from MAXCY K.F. : Rosenau Preventive Medicine and Hygiene. 7^e Edition. Appleton-Century-Crofts, Inc., New York, 1951.
67. SALGADO J. : Caso de morte em seguida a una injeçao de sero antitetânico. Rev. Brasil. Med. 4: 336, 1947.
68. SANDOR G. et RICHOU R. : Purification du sérum antitetanique par digestion. C.R. Soc. Biol. 131: 461-464, 1939.
69. SANDOR G., LEMESTAYER E et NICOL L. : Distribution des antitoxines diphtériques et tétaniques parmi les diverses fractions protéidiques du sérum. Ann. Inst. Pasteur 73: 1043-1044, 1947.
70. SCHLEGEL J.J. : Résultats cliniques de l'immunisation contre le tétanos. Helvetica Chirurgica Acta 18: 378, 1951.
71. SCHMIDT H. : Grundlagen der Spezifischen Therapie. Bruno Schultz Berlin, 1940.
72. SWIFT H.F. et BOOTS R.H. : J. Exp. Med. 37: 553, 1923.
73. TOP F.H. et WATSON E.H. : Amer. J. Dis. Child. 62: 548, 1941.
74. USTVEDT Y. : Dans KOLLE W. et VON WASSERMANN A. : Handbuch der pathogenen mikroorganismen. 3^e Edition (Kolle W., Krause R. et Uhlenhuth P.) Vol. I., Gustav Fischer, Jean, 759, 1929.
75. VON PIRQUET C.F. et SCHICK B. : Die serum Krankheit. Deuticke, Leipzig et Vienna. 1905.
76. WADSWORTH A.B. : Standard Methods of the Division of Lab. and Research of the New York State Department of Health. 3rd edition. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1947.
77. WATKINS A.L. : Arch. Physical Med. and Rehabilitation. 34: 231, 1953.
78. WEAVER G.H. : Serum disease. Arch. Int. Med. 3: 485, 1909.
79. WILSON G. et HADDEN S.B. : Neuritis and multiple neuritis following serum therapy. J.A.M.A. 98: 123-125, 1932.
80. WILSON G.S. et MILES A.A. : Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity. 3^e edition. Ed. Arnold and Co. London, 1947.

81. YOUNG F. : Peripheral nerve paralysis following the use of various serums. J.A.M.A. 98: 1139-1143, 1932.
82. ZINSSER H. et BAYNE-JONES S. : A textbook of Bacteriology. 8^e edition. D. Appleton-Centura Co. Inc., New York, 1939.
83. ZINSSER H., ENDERS J.F. et FOTHERGILL L.D. : Immunity, Principles and Applications in Medicine and Public Health. 5^e Edition. The Macmillan Co., New York 1946.

